



プレスリリース

2019年9月4日

報道関係各位

アレクシオンファーマ合同会社

抗補体（C5）モノクローナル抗体製剤 「ユルトミリス®点滴静注 300 mg」を新発売

---成人の発作性夜間ヘモグロビン尿症患者さんの治療薬として---

アレクシオンファーマ合同会社（本社：東京都渋谷区）は、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の治療薬として、抗補体（C5）モノクローナル抗体製剤「ユルトミリス®点滴静注 300mg」【一般名：ラブリズマブ（遺伝子組換え）、以下：ユルトミリス】を本日発売いたしましたのでお知らせいたします。ユルトミリスは、8週間隔で投与される最初で唯一の長時間作用型抗補体（C5）抗体です。

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）は、極めて稀で深刻な血液疾患で、国の指定難病です。治療しなければ、血栓症など様々な消耗性の症状と合併症を全身に引き起こす可能性があります。血栓症は、血管内で固まった血液が、体内を循環する血の流れを遅くしたり、あるいは止めることで起こります。重篤な血栓症は全身に発症する可能性があり、脳梗塞や心臓発作などの臓器障害を起し、早期死亡に至ることもあります¹⁸。PNHは、人種や年齢、性別にかかわらず、何の前触れもなく突然発症する可能性があり、平均発症年齢は30代前半です²⁹。PNHと認識されないまま1～5年以上以上診断が遅れることが多くあります¹⁰。

アレクシオンファーマ合同会社 社長の笠茂公弘は次のように述べています。「このたび、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）の患者さんに新たな治療選択肢をお届けできることを嬉しく思います。ユルトミリスは、急速かつ完全なC5阻害が、投与から次の投与までの8週間の期間を通して持続し、ソリリスでは年に26回の点滴が6回または7回の点滴で済むことから、PNH患者さんとそのご家族のより良い生活に寄与できることを願っています」

ユルトミリスの日本での承認は、Blood誌に掲載された、PNH患者さんを対象としてこれまでに実施された2つの第Ⅲ相国際共同臨床試験の包括的な結果に基づいています^{11,12}。これらの試験には、補体阻害剤の治療経験がない患者さん¹³またはソリリス®【一般名：エクリズマブ（遺伝子組換え）】による治療で病状が安定していた患者さん¹⁴、合計440名を超える患者さんが参加しました。その結果、有効性では、11の評価項目と副次評価項目の全てにおいて、8週間隔で投与されたユルトミリスは、2週間隔で投与されたソリリスに対する非劣性が検証されました。ユルトミリスの安全性プロファイルは、ソリリスと概ね同程度であること示されました。さらに追加データによると、ユルトミリスが示した速やかかつ完全なC5阻害は8週間の投与間隔を通して維持され¹³、また不完全なC5阻害によるブレイクスルー溶血（治療中の溶血発作）の発現はユルトミリスでは認められませんでした¹⁴。これまでにPNH患者さんを対象として実施されたユルトミリスの全臨床開発プログラムのデータは、800人年以上の経験を有しています。

ユルトミリスは、日本において厚生労働省から PNH の患者さんの治療に対して希少疾病用医薬品に指定されており、2019 年 6 月 18 日に PNH 患者さんの治療薬として製造販売承認を取得し、2019 年 9 月 4 日に薬価収載されました。

ユルトミリスは、米国において 2018 年 12 月に、成人の PNH 患者さんの治療薬として承認され、また欧州連合においても成人の PNH 患者さんの治療薬として 2019 年 7 月に承認されています。

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) について

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) は、慢性かつ進行性・消耗性の、生命を脅かす恐れのある極めて稀な血液疾患で、免疫系の構成要素である補体系の制御不能な活性化により引き起こされる溶血 (赤血球破壊) が特徴です^{3,4,15}。PNH は、人種、性別、年齢にかかわらず、前触れもなく突然発症する可能性があり、平均発症年齢は 30 代前半です^{3,9}。PNH と認識されないまま 1~5 年以上診断が遅れることが多くあります¹⁰。PNH の患者さんは、疲労、嚥下困難、息切れ、腹痛、勃起不全、色の濃い尿 (ヘモグロビン尿)、貧血など多様な徴候や症状を呈します^{5-8, 11,12}。慢性的な溶血による最も深刻な結果は、全身の血管に生じる血栓症で、これにより重要臓器が損傷され、早期死亡に至ることもあります¹⁶。また、初発の血栓イベントが致命的となる場合もあります^{3,16,17}。輸血や抗凝固管理などの支持療法では、PNH 患者さんの 20~35% が診断後 5 年から 10 年で死に至っていました^{18,19}。ある種の溶血性貧血、骨髄不全、原因不明の静脈または動脈血栓を呈する患者さんは、PNH 発症のリスクが高いことが知られています^{10,20-24}。

ユルトミリス® (ラブリズマブ) について

ユルトミリス®は、免疫系の一部である終末補体カスケードの C5 タンパク質を阻害することで作用します。これまで補体阻害剤の治療経験がない PNH 患者さん¹³、およびソリリス (エクリズマブ) による治療で病状が安定していた PNH 患者さん¹⁴を対象としたユルトミリスに関する第Ⅲ相国際共同臨床試験では、有効性では、全ての評価項目 11 項目において、8 週間隔で静脈内投与されたユルトミリスは、2 週間隔で静脈内投与したソリリスに対する非劣性が検証されました。

ソリリス® (エクリズマブ) について

ソリリス®は、免疫システムの一部である補体カスケードの終末部において C5 タンパク質を阻害することで作用する、ファースト・イン・クラスの補体阻害薬です。制御不能な終末補体カスケードの活性化は、重症な希少疾患ならびに超希少疾患に関与しています。ソリリスは静注内に投与される薬剤で、日本、米国、EU およびその他の国々において成人の PNH および成人と小児の aHUS 患者さんの治療薬として承認されています。ソリリスは、志賀毒素産生大腸菌由来溶血性尿毒症症候群 (STEC-HUS) の患者さんの治療は適応としていません。また日本では免疫グロブリン大量静注療法または血液浄化療法による症状の管理が困難な抗 AChR 抗体陽性の gMG 患者さんの治療薬としても承認されています。

アレクシオンファーマ合同会社について

アレクシオンファーマ合同会社は、アレクシオン・ファーマシューティカルズ (米国マサチューセッツ州ボストン) の日本法人です。アレクシオンは、生活を変えるような革新的な治療薬を発見、開発、販売することで、希少疾患の患者さんとご家族に貢献することに注力するグローバルなバイオ製薬企業です。アレクシオンは、20 年以上にわたる補体領域のリーダーとして、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) の患者さんに対する治療薬として承認された 2 つの補体阻害薬、ならびに非典型性溶血性尿毒症症候群 (aHUS) および抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性の全身型重症筋無力症 (gMG) の患者さんに対する治療薬として初めてかつ唯一承認された補体阻害薬を開発し、製造販売してい

ます。また、この補体阻害薬は現在、視神経脊髄炎スペクトラム (NMOSD) に対して開発が進められています。アレクシオンはまた、低ホスファターゼ症 (HPP) とライソゾーム酸性リパーゼ欠損症 (LAL-D) といった生命を脅かす超希少疾患の患者さんに対する 2 つの非常に革新的な酵素補充療法を有しています。更に、アレクシオンは現在、第二の補体阻害薬、ウィルソン病に対する銅結合剤、稀な免疫グロブリン G (IgG) 介在性疾患に対する抗胎児性 Fc 受容体 (FcRn) 抗体などを中・後期の段階で開発しており、また軽鎖 (AL) アミロイドーシスに対する抗胎児性 Fc 受容体 (FcRn) 抗体や、2 つ目の抗 FcRn 療法などを初期の段階で開発しています。アレクシオンは、補体カスケードにおける新しい分子やターゲットの研究に重点的に取り組んでおり、血液、腎臓、神経系、および代謝性疾患といった重点治療領域の開発にも重点をおいています。アレクシオンは、7 年連続でフォーブス誌の「世界で最も革新的な企業」にリストアップされています。アレクシオンは世界中にオフィスを有し、50 カ国以上の患者さんに貢献しています。本プレスリリースとアレクシオンファーマ合同会社に関する詳細については、www.alexionpharma.jp をご覧ください。

将来予測に関する記述

本プレスリリースには、次のような記述を含め、将来予測に関する記述が含まれています：ユルトミリスにPNH患者さん（日本のPNH患者さんを含む）の新たな標準治療薬となる可能性があるという見解；aHUS患者さんを対象として2019年のうちにEUと日本でユルトミリスの承認申請を行うことを含め、ある特定の製品や製品候補について今後承認申請を行うためのアレクシオンによる計画やそういった承認申請の時期；ユルトミリスを8週間ごとに静脈内投与することでgMG患者さんを治療できる可能性があること；（NMOSD患者さんを対象としたユルトミリスによる第III相試験を開始する計画も含め）今後の臨床試験や臨床研究に関するアレクシオンによる計画；今後の臨床試験の開始時期およびある特定の臨床試験や臨床研究の結果が得られると予想される時期；現行製品および（PNH患者さんを対象とした、またその他の適応を持つ治療薬としてのユルトミリスを含む）開発中の製品や臨床試験中の製品の潜在的ベネフィット。将来予測に関する記述は、アレクシオンの業績および計画を将来予測に関する記述によって期待されているものと実質的に異なるものにする、種々の要因の影響を受けます。こういった要因には例えば以下が含まれます：MHLWまたはその他の規制当局がユルトミリスの上市後に（PNHやその他今後対象となる可能性のあるその他の適応に関して）何らかの規制を課する可能性；ユルトミリスやその他の製品、および製品候補がMHLW、FDA、EMA、またはその他の規制当局から承認を得られない可能性；当社製品に対する販売承認申請に対して規制当局による審査や決定に時間を要することによる（予想内または予想外の）遅れ；当社製品や製品候補に関して今後の承認申請を規制当局に適時に提出できない（または提出できない）可能性；ユルトミリスを含む当社製品が患者さんおよび／または医師に受け入れられず、（PNHを含む）ある特定の適応に対する標準治療薬とならない可能性；（数ある理由の中でも特に）安全性の問題、IRBによる決定、CMC関連の問題、費用問題や先行試験の結果が好ましくなかったことが原因で、今後の臨床試験を適時に開始・完了できない（または開始できない）可能性；主要製品（ソリリス）の売上への依存；PNH患者さん（および今後対象となる適応を有する患者さん）でソリリスからユルトミリスへの適時の切り替えを促すことができない可能性；支払者、医師、および患者さんがユルトミリスをソリリスの代替薬として受け入れるかどうか；ユルトミリスの適切な価格設定；バイオ後続品や新製品との間に今後生じる競争（さらに今後生じるそういった競争によりユルトミリスがある特定の適応で標準治療薬とならない可能性）；研究、販売承認、または当社製品の販売促進資料の制限の妥当性に関する規制当局の判断；製品候補に対する規制当局からの承認取得の遅延または失敗；規制上の制限、経費増、またはその他の問題による製品候補の上市の遅延または失敗；当社製品や製品候補の製造および供給の中断または失敗；製品や製品候補に関してMHLW、FDA、およびその他規制当局から提起された問題に対する不十分な対応；早期段階の臨床試験の結果が、全ての結果や後期段階の結果、またはより規模の大きい（またはより広範な患者集団を対象とした）臨床試験から得られる結果を示唆するものではなく、規制当局による承認が保証されない可能性；臨床試験の結果から、当社製品の安全性、有効性、および効力が予測できない（または臨床試験を適切に運営・管理できていない）ため、試験が中止となる、製品が販売中止となる、承認申請が遅れたり妨げられたりする、または結果的に製品候補が承認されない）可能性；臨床試験の予期せぬ遅延；臨床試験中に得られた（または市販後に得られた）追加データまたは分析結果から生じた、製品および製品候補に関する予期せぬ懸念；費用や実現可能性、またはその他の要因により将来的に製品の改善ができない可能性；当社製品の現在の採用率が維持できない可能性；医薬品安全性監視と医薬品安全性報告プロセスの妥当性；当社のデータ、知的財産権および所有権の保護および施行ができない可能性ならびに知的財産

権の主張、訴訟、および当社に対する異議申し立て（ユルトミリスに関して第三者が起こした知的財産権訴訟や第三者が提出した当事者間の審査申請を含む）に関連するリスクおよび不確実性；第三者支払者（政府機関を含む）が、当社製品の使用に対して許容できる率で償還しない、もしくは償還を継続しない、または全く償還しないリスク；予想していた税制上の優遇措置が得られない可能性；当社が製品を販売している国における国債格付けの低下または債務不履行の可能性；経済環境の悪化または政府および民間保険会社による規制および償還方法の変更を原因とした償還の回収の遅延または減額；米国証券取引委員会（SEC）および米国司法省によるアレクシオンに対する調査を含む、法的手続き、企業調査、および政府による調査を取り巻く不確実性；PNH、aHUS、gMG、NMOSD、HPP、およびLAL-Dを有する患者や当社が承認取得を目指しているその他適応症を有する患者の推定数が不正確であるリスク；外国為替レート変動リスク；およびアレクシオンが随時SECに提出する書類に定めたその他のさまざまなリスク、これには2019年3月31日を四半期末とするForm 10-Qによるアレクシオン四半期報告書およびSECに提出するその他書類に記載したリスクが含まれますがそれらに限定されないものとします。アレクシオンでは、法律に基づき義務が生じた場合を除き、本プレスリリースの発表日後に発生した事象または状況を反映するために、この将来予測に関する記述を更新する義務を負わないものとします。

参考文献：

1. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. *Br J Haematol*. 2007 May;137(3):181-92.
2. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. *N Engl J Med*. 1995 Nov 9;333(19):1253-8.
3. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, et al. *Haematologica*. 2014;99:922-929.
4. Brodsky RA. *Blood Rev*. 2008; 22:65-74.
5. Weitz I, Meyers G, Lamy T, et al. *Intern Med J*. 2013;43:298-307.
6. Lee JW, Jang JH, Kim JS, et al. *Int J Hematol*. 2013;97:749-757.
7. Dacie JV, Lewis SM. *Ser Haemat*. 1972; 5:3-23.
8. Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, et al. *Medicine (Baltimore)* 2004 May;83(3):193-207.
9. Socié G, Mary JY, de Gramont A, et al. *Lancet*. 1996;348:573-577.
10. Shammo JM, Mitchell RL, Ogborn K et al. *Blood*. 2015;126:3264.
11. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Lee LWL et al. *Blood*. December 3, 2018; doi:10.1182/blood-2018-09-876136.
12. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST et al. *Blood*. December 3, 2018; doi:10.1182/blood-2018-09-876805
13. Peffault de Latour R, Brodsky RA, Ortiz S et al. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting, San Diego, December 2, 2018; Session101:2330
14. Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST et al. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting, San Diego, December 3, 2018; Session 101:626
15. Parker C, Omine M, Richards S, et al. *Blood*. 2005 Dec;106(12):3699-3709.
16. Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, et al. *Blood*. 2007Dec;110(12):4123-8.
17. Hillmen P, Elebute MO, Kelly R, et al. *Blood*. 2007;110: Abstract 3678.
18. Hillmen P, Muus P, Röth A, et al. *Br J Haematol*. 2013;162:62-73.
19. Loschi M, Porcher R, Barraco F, et al. *Am J Hematol*. 2016;91:366-370.
20. Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, et al. *Cytometry B Clin Cytom*. 2010;78B:211-230.
21. Rachidi S, Musallam KM, Taher AT. *Eur J Intern Med*. 2010;21:260-267.
22. Morado M, Freire Sanders A, Colado E et al. *Cytometry Part B(Clinical Cytometry)*. 2017;92B:361-370.
23. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. *Blood*. 2013; 121:4985-4996.
24. Sharma VR. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013;11(suppl 13):1-11.

「本件に関するお問い合わせ先」
アレクシオンファーマ合同会社 コミュニケーション部
TEL : 03-5795-0740 FAX : 03-5795-0765
ボックスグローバル・ジャパン株式会社（広報代理）
杉山 : 03-6204-4347
Email : Info.Japan@alexion.com

<製品関連情報>

◆「ユルトミリス®点滴静注 300mg」の製品概要

製品名	ユルトミリス®点滴静注 300mg													
一般名	ラブリズマブ（遺伝子組換え）													
効能・効果	発作性夜間ヘモグロビン尿症													
用法・用量	<p>通常、成人には、ラブリズマブ（遺伝子組換え）として、患者の体重を考慮し、1回 2,400～3,000mg を開始用量として、初回投与 2 週後に 1 回 3,000～3,600mg、以降 8 週ごとに 1 回 3,000～3,600mg を点滴静注する。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>1. 1 回あたりの本剤の投与量は、下表を参照にすること。</p> <p>1 回あたりの本剤の投与量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体 重</th> <th>初回投与量</th> <th>2 回目以降の投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>40kg 以上 60kg 未満</td> <td>2,400mg</td> <td>3,000mg</td> </tr> <tr> <td>60kg 以上 100kg 未満</td> <td>2,700mg</td> <td>3,300mg</td> </tr> <tr> <td>100kg 以上</td> <td>3,000mg</td> <td>3,600mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>2. 初回投与 2 週後までに血清中乳酸脱水素酵素(LDH)活性が低下していない場合には、本剤の投与継続の可否を検討すること。</p>		体 重	初回投与量	2 回目以降の投与量	40kg 以上 60kg 未満	2,400mg	3,000mg	60kg 以上 100kg 未満	2,700mg	3,300mg	100kg 以上	3,000mg	3,600mg
体 重	初回投与量	2 回目以降の投与量												
40kg 以上 60kg 未満	2,400mg	3,000mg												
60kg 以上 100kg 未満	2,700mg	3,300mg												
100kg 以上	3,000mg	3,600mg												
製造販売承認日	2019 年 6 月 18 日													
薬価基準収載日	2019 年 9 月 4 日													
薬価	ユルトミリス点滴静注 300mg 1 バイアル 30mL 717,605 円													
発売日	2019 年 9 月 4 日													
製造販売元	アレクシオンファーマ合同会社													

以上